

## Association entre l'augmentation de la prise de médicaments pour l'asthme et les particules fines et ultrafines

### **Increased asthma medication use in association with ambient fine and ultrafine particles**

Von Klot S, Wölke G, Tuch T, Heinrich J, Dockery DW, Schwartz J, Kreyling WG, Wichmann HE, Peters A.  
*Eur Respir J* 2002;20:691-702.

Analyse commentée par

Claire Ségala<sup>1</sup> et Joëlle Colosio<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Sepia-Santé, Baud

<sup>2</sup> Agence de l'environnement et de la maîtrise de l'énergie (Ademe), Paris

### ■ Contexte

Si les concentrations de plusieurs polluants ont fortement diminué ces dernières années dans la ville d'Erfurt (200 000 habitants) en ex-Allemagne de l'Est, il demeure que les concentrations en nombre de particules ultrafines restent élevées, ce qui soulève des interrogations vis-à-vis de leur impact sur la santé. Cette nouvelle étude de panel s'intéresse à des adultes asthmatiques suivis durant l'hiver 96-97. Les données concernant les particules sont issues d'un site urbain multi-instrumenté durant la période de l'étude.

### ■ Résumé de l'étude

#### Objectifs

L'objectif était d'étudier l'association entre les augmentations de concentrations en particules atmosphériques et la prise à la demande des médicaments pour l'asthme d'une part, et pour des symptômes respiratoires d'autre part.

#### Matériels et méthodes

Soixante-sept adultes résidants à Erfurt, non-fumeurs et asthmatiques, ayant pris un traitement l'année précédente, ont été recrutés par leur médecin traitant entre septembre et novembre 1996. Un questionnaire initial a été rempli par les médecins. Pendant l'étude qui s'est déroulée pendant l'hiver 96-97, les patients remplissaient un carnet avec leurs symptômes respiratoires et leurs prises de médicaments, carnet qu'ils renvoyaient toutes les deux semaines. Finalement, les données de 53 patients ont été retenues ; les exclusions ont été dues à un temps d'étude trop court (n=3), à des données non plausibles (n=1), à un tabagisme actif (n=7) et à la présence d'une broncho pneumopathie chronique obstructive (n=3). Les symptômes (sifflements, dyspnée, crise de dyspnée avec sifflement, réveil avec dyspnée, expectoration et toux) ont été codés par les patients en quatre modalités : aucun, léger, sévère, très sévère, les deux dernières modalités étant recodées pour l'analyse en réponse positive. La prise des médicaments (bronchodilatateurs inhalés, corticoïdes inhalés et oraux) a été codée en oui/non.

Dans la ville d'Erfurt, un site urbain de fond (éloigné de 50 m des axes routiers) a été instrumenté pour permettre de recueillir les données journalières des polluants de l'air ambiant et les données journalières météo. Les concentrations en nombre de particules comprises entre 0,01 µm et 2,5 µm ont été mesurées à partir d'un spectromètre (MAS) sur des pas de temps de 10 minutes. A partir de ces mesures, les concentrations en masse (CM) des particules comprises entre 0,01 et 2,5 µm de diamètre

et entre 0,1 et 0,5  $\mu\text{m}$  de diamètre ont été calculées. Par ailleurs, les niveaux journaliers de  $\text{PM}_{10}$  et  $\text{PM}_{2,5}$  ont été mesurés par des impacteurs Harvard, la masse de particules dites "grossières" (entre 2,5 et 10  $\mu\text{m}$  de diamètre :  $\text{PM}_C$ ) étant déduite par différence. La mesure du  $\text{SO}_2$  a été effectuée à partir d'un appareil Environnement SA (fluorescence UV). Les mesures de température et d'humidité ont été relevées sur le même site. Les concentrations en  $\text{NO}_2$  et CO étaient recueillies pour chaque jour sur une station urbaine de fond du "Thuringian State Institut for Environment" situé à 2 km de la station de mesure multi-instrumentée.

Les relations entre prévalence des symptômes (principalement les sifflements), des prises de médicaments et les concentrations journalières en polluants ont été modélisées dans des modèles logistiques de type GEE (Generalized Estimating Equations), avec une introduction "pas-à-pas" des covariables. Le modèle final retenait un terme autorégressif de premier ordre, une tendance linéaire (terme cubique), la température, les week-ends *versus* jour de la semaine et les vacances. Les jours passés à l'extérieur de la ville ont été exclus. Les décalages entre exposition et effets sanitaires ont été étudiés dans des modèles à retard échelonnés prenant en compte jusqu'à 14 jours de délai. Les auteurs ont retenu l'exposition le jour même et les moyennes mobiles sur 5, 10 et 14 jours. Les odds-ratio (OR) sont présentés pour une augmentation d'un interquartile des niveaux de polluant. Des modèles bipolluants ont été réalisés pour les particules fines et ultrafines et un polluant gazeux ( $\text{SO}_2$ ,  $\text{NO}_2$  ou CO). Les auteurs n'ont pas réalisé de modèles bipolluants avec les indicateurs particuliers en masse, car les coefficients de corrélation étaient supérieurs à 0,8.

## Résultats

L'étude a duré en moyenne 122 jours pour les 53 patients conservés pour l'analyse des données (entre 25 et 187 jours selon les patients). Tous les sujets ont pris au moins un médicament pour leur asthme durant l'étude : 44 ont pris des corticoïdes inhalés, 42 un bronchodilatateur inhalé, 8 des corticoïdes oraux et 37 de la théophylline.

Les concentrations en masse des fractions particulières et du  $\text{SO}_2$  ont été évaluées sur la période décembre 1996 / janvier 2007. Sur deux jours, des dépassements de la norme en vigueur aux États-Unis (150  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ) ont été observés pendant la période étudiée. La concentration moyenne en  $\text{PM}_{10}$  était de 45,4  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ . La concentration massique maximale observée sur la tranche granulométrique 0,01 – 2,5  $\mu\text{m}$  ( $\text{CM}_{0,01-2,5}$ ) était de 133,8  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ , pour une concentration moyenne de 30,3  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ . La moyenne journalière de la fraction granulométrique 0,1 – 0,5  $\mu\text{m}$  ( $\text{CM}_{0,1-0,5}$ ) était de 24,8  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ . Le nombre de particules ultrafines sur la période de mesures variait entre 3 272 et 46 195 avec une moyenne à 17 300 particules. $\text{cm}^{-3}$ .

Durant la période de mesure, les températures étaient fréquemment inférieures à zéro et, fin décembre, il y eut une période froide avec des températures inférieures à  $-10^\circ\text{C}$ .

Les concentrations de particules en masse et en nombre sont hautement corrélées. La corrélation entre les niveaux de  $\text{PM}_{2,5}$  mesurés et la concentration en masse  $\text{CM}_{0,01-2,5}$  estimée est de 0,97. Pour les mesures en masse, les corrélations sont de 0,67 entre  $\text{PM}_{10}$  et  $\text{PM}_C$ , et de 0,94 entre  $\text{PM}_{10}$  et  $\text{CM}_{0,01-2,5}$ . Les corrélations entre  $\text{PM}_{10}$  en masse et les particules en nombre vont de 0,51 (avec le nombre de particules ultrafines) à 0,88 (avec le nombre de particules de diamètre compris entre 0,5 et 2,5  $\mu\text{m}$ ).

La prise supplémentaire de médicaments et les symptômes sont liés aux différents indicateurs particuliers et gazeux ( $\text{NO}_2$  et  $\text{SO}_2$ ). Les bronchodilatateurs sont liés à l'exposition cumulée sur 5 jours, les OR étant de taille similaire pour tous les polluants pris un à un, à l'exception des  $\text{PM}_C$  et du CO. Dans un modèle bipolluant avec  $\text{PM}_{2,5}$  et particules ultrafines, les deux indicateurs ont des effets indépendants de même importance. Dans les modèles bipolluants avec un indicateur particulaire et un gaz, l'effet des particules ultrafines et des  $\text{PM}_{2,5}$  diminue après introduction du  $\text{NO}_2$ , et se maintient après introduction du CO ou du  $\text{SO}_2$ .

Les corticoïdes inhalés sont, eux, surtout associés à l'exposition cumulée, sur 14 jours, aux différents polluants (y compris les  $\text{PM}_C$ ), à l'exception du CO ; dans un modèle bipolluant avec  $\text{PM}_{2,5}$  et particules ultrafines, seules les  $\text{PM}_{2,5}$  conservent un effet. L'exposition cumulée sur 5 et 14 jours des particules ultrafines, ainsi que celle au CO et  $\text{NO}_2$ , est associée aux sifflements, mais l'exposition du jour même ne l'est pas. Aucune association significative n'est observée entre sifflements et particules fines. Les autres symptômes ont, avec les indicateurs de pollution, des relations proches de celles des sifflements.

## Discussion et conclusions des auteurs

Les auteurs confrontent leurs résultats à d'autres études publiées. Si l'association entre prise à la demande de bronchodilatateurs et pollution a souvent été mise en évidence, celle avec les corticoïdes inhalés est plus inhabituelle, les corticoïdes étant un traitement anti-inflammatoire de fond qui doit être pris quotidiennement. Le problème serait ici la mauvaise compliance des patients qui arrêtent leur traitement corticoïde quand ils se sentent mieux et le reprennent en cas de besoin, suite éventuellement à des facteurs extérieurs comme des niveaux élevés de pollution pendant plusieurs jours : les auteurs soulignent l'intérêt d'étudier des décalages prolongés ; en effet, dans cette étude, les corticoïdes inhalés sont plus fortement liés aux concentrations cumulées sur 14 jours, que sur 5 jours. Les auteurs citent une seule autre étude ayant analysé l'association entre

particules ultrafines et asthme, sans effet sur les symptômes, mais avec un effet sur le débit de pointe.

Les auteurs concluent à un effet indépendant des particules fines et ultrafines, tout au moins sur la prise de bronchodilatateurs. Mais ils notent que les concentrations en polluants gazeux tel le NO<sub>2</sub> et le CO sont fortement corrélées avec les niveaux des particules ultrafines, ces différents indicateurs de pollution montrant des résultats très similaires pour ce qui concerne les liens avec les indicateurs sanitaires étudiés, tandis que le SO<sub>2</sub> est, lui, très corrélé aux particules fines, son effet étant plus proche de celui des particules fines que des ultrafines. Ceci s'explique car le NO<sub>2</sub>, le CO et les particules sont des polluants issus du trafic routier, tandis que seule une petite fraction du SO<sub>2</sub> est issue du trafic routier.

## ■ Commentaires et conclusions des analystes

Il apparaît que les auteurs ont fait un très gros effort méthodologique (assurance qualité, peu de données manquantes) en ce qui concerne la métrologie des particules : mesurage en nombre et en masse. De plus, ils relatent en détail les méthodes employées, les profils temporels, les distributions statistiques et les corrélations entre indicateurs. Un site multi-instrumenté a été déployé pour la mesure de particules avec des appareils permettant de compter les particules et de mesurer leur

diamètre. Le travail métrologique a été très précis et l'analyse couplée avec les données concernant les polluants gazeux mesurés sur un site voisin du même type a permis de regarder les corrélations entre polluants gazeux et particules fines et ultrafines.

Une des limites est cependant qu'il n'y a qu'un seul site de mesure des particules dont la représentativité, en termes d'exposition, est insuffisamment documentée, d'autant qu'il était installé à environ 50 m d'une importante voie de circulation, d'une part, et que la distribution temporo-spatiale des particules ultrafines est peu connue, d'autre part. Une autre limite tient au fait qu'une partie des indicateurs particuliers employés sont en fait des estimations en masse des mesurages en nombre.

Globalement, d'un point de vue épidémiologique, il s'agit d'une bonne étude, avec un nombre acceptable de sujets et une analyse statistique des données satisfaisante. Les modèles bipolluants sont particulièrement intéressants. Il est dommage que l'effet des PM<sub>10</sub> (les plus fréquemment rapportés dans les articles) ne soit pas présenté. De même, il est dommage que seuls les cas prévalents aient été analysés, alors qu'il est souvent plus intéressant d'étudier les cas incidents en regard de la pollution (c'est-à-dire l'apparition d'un nouveau symptôme, alors que ce symptôme n'était pas présent la veille, idem pour les prises de traitement...).

Cette étude est une des premières ayant mis en évidence un effet des particules ultrafines chez des patients asthmatiques.